

## AVANÇOS NA COMPREENSÃO DO MANEJO CLÍNICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Ciências da Saúde, Edição 125 AGO/23 SUMÁRIO / 25/08/2023

ADVANCEMENTS IN UNDERSTANDING THE CLINICAL MANAGEMENT OF  
ALZHEIMER'S DISEASE

REGISTRO DOI: 10.5281/zenodo.8285004

Marco Tulio Cardoso<sup>1</sup>; Guilherme Roberto Brandão Caetano<sup>2</sup>; João Victor Rocha Roquete<sup>3</sup>; Anny Michele Yance de Souza<sup>4</sup>; Amanda Oliveira Morais<sup>4</sup>; Gabriella Gulminetti Miranda<sup>4</sup>; Igor Barreto Batista de Queiroz<sup>5</sup>; Jessica Francis de Carvalho Nascimento<sup>6</sup>; Gardênia Gomes da Silva<sup>7</sup>; Marianny Freitas Mariano<sup>7</sup>; Marcela Rodrigues Melo<sup>7</sup>; Rawena Barbosa Melo<sup>8</sup>; José Victor Barbosa Melo<sup>9</sup>; Isabella de Almeida Nascimento<sup>10</sup>; Vitória Vieira Costa Monteiro<sup>11</sup>

### Resumo

O artigo apresenta uma análise completa sobre a doença de Alzheimer (DA), destacando sua natureza neurodegenerativa caracterizada pela presença de placas de  $\beta$ -amilóide e emaranhados neurofibrilares de tau. Ao examinar a epidemiologia, o estudo revela que a DA afeta cerca de 20% da população mundial, com fatores de risco que variam de predisposição genética a influências adquiridas como hipertensão, estresse e tabagismo. Aprofundando-se na fisiopatologia, o artigo explora a interação complexa de disfunção sináptica, neurodegeneração e o papel crítico das células da glia, como astrócitos e

micróglia. Além disso, são discutidas estratégias terapêuticas que variam de medicamentos naturais a nanoformulações, com destaque para a musicoterapia como uma abordagem adjuvante promissora. Além disso, o potencial das células-tronco como uma alternativa emergente de tratamento é explorado, apesar de ainda estar nos estágios iniciais de pesquisa. Em resumo, o artigo oferece uma visão abrangente da DA, abordando desde suas bases biológicas até as perspectivas terapêuticas, delineando os avanços e complexidades no entendimento e na gestão dessa condição neurodegenerativa em constante evolução.

Palavras-chave: Neurologia, Alzheimer, Demência.

## Abstract

The article provides a comprehensive analysis of Alzheimer's disease (AD), highlighting its neurodegenerative nature characterized by the presence of  $\beta$ -amyloid plaques and tau neurofibrillary tangles. When examining the epidemiology, the study reveals that AD affects approximately 20% of the global population, with risk factors ranging from genetic predisposition to acquired influences such as hypertension, stress, and smoking. Delving into the pathophysiology, the article explores the complex interplay of synaptic dysfunction, neurodegeneration, and the critical role of glial cells such as astrocytes and microglia. Moreover, therapeutic strategies ranging from natural remedies to nanoformulations are discussed, with a focus on music therapy as a promising adjunctive approach. Additionally, the potential of stem cells as an emerging treatment alternative is explored, despite still being in the early stages of research. In summary, the article offers a comprehensive view of AD, addressing its biological underpinnings to therapeutic prospects, outlining the advancements and intricacies in understanding and managing this ever-evolving neurodegenerative condition.

Keywords: Neurology, Alzheimer's, Dementia.

## Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é biologicamente definida pela presença de pragas contendo  $\beta$ -amilóide e emaranhados neurofibrilares contendo tau. A DA é uma doença neurodegenerativa genética e esporádica que causa comprometimento cognitivo amnésico em sua apresentação prototípica e comprometimento cognitivo não amnésico em suas variantes menos comuns. A DA é uma causa comum de comprometimento cognitivo adquirido na meia-idade e na idade avançada, mas seu impacto clínico é modificado por outras condições neurodegenerativas e cerebrovasculares. Este Primer concebe a biologia da DA como o distúrbio cerebral que resulta de uma interação complexa de perda de homeostase sináptica e disfunção nas vias de depuração endossômica/lisossômica altamente inter-relacionadas nas quais os precursores, espécies agregadas e produtos modificados pós-tradução de  $A\beta$  e tau atuam papéis importantes (KNOPMAN *et al.*, 2021). A etiologia da neurodegeneração é diversa e as evidências sugerem que variáveis extrínsecas, como estilo de vida e exposição a produtos químicos, estão ligadas ao desenvolvimento desses distúrbios. Metais neurotóxicos têm sido associados à DA devido ao seu potencial de aumentar os níveis do peptídeo beta-amilóide ( $A\beta$ ) e a fosforilação da proteína tau (P-tau), resultando em placas senis/amilóides e emaranhados neurofibrilares (NFTs), ambos sintomas da doença. A condição neurodegenerativa predominante mais examinada é a demência, sendo o máximo de casos o tipo de doença de Alzheimer (AJENIKOKO *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, reunindo as informações relevantes mais recentes sobre a prevenção, identificação, diagnóstico e manejo clínico de pacientes com Alzheimer.

## Metodologia

O artigo propõe uma revisão da literatura no que tange ao manejo clínico dos pacientes com Mal de Alzheimer. Desse modo, foi realizado um levantamento dos artigos publicados em inglês na plataforma *Publish Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PubMed) no último ano (2022-2023). Utilizaram-se as palavras-chave, em inglês, “Alzheimer” e “Management” como fonte de busca no PubMed. Dos 200 artigos encontrados, 6 foram selecionados, pois compreendiam

os seguintes critérios de inclusão: artigos de revisão, meta-análise e guidelines. Foram excluídos os artigos que não compreendiam ao tema proposto para o capítulo, trabalhos que não realizaram estudos em humanos, que estavam em outros idiomas que não o inglês e que não estavam disponíveis na íntegra. O artigo "Alzheimer disease" foi utilizado como fonte adicional de pesquisa e devidamente referenciado. Os resultados foram apresentados de forma descritiva divididos em Epidemiologia, Fatores de Risco, Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento.

## Resultados e Discussão

Acerca da epidemiologia, aproximadamente 20% das pessoas em todo o mundo sofrem de distúrbios de saúde mental, como depressão e ansiedade (THANGALEELA *et al.*, 2023). A saúde mental psicologicamente boa pode ser descrita como o estado de bem-estar do indivíduo. Geralmente, a pesquisa psicológica realizada em roedores concentra-se no estresse, ansiedade e motivação. Perda de memória, flutuações emocionais e deficiências funcionais são sinais frequentes da doença de Alzheimer (DA). A demência, que inclui a DA, afeta 50 milhões de pessoas em todo o mundo, a maioria das quais são idosas. A DA é a quinta maior causa de mortalidade no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), e o número de mortes deverá quadruplicar até 2050 se a tendência atual continuar (AHMAD, F. & SACHDEVA, P., 2022).

Pensa-se que a demência afeta cerca de 20 milhões de indivíduos a nível mundial em 2006, prevendo-se que esse número aumente para 40 milhões até 2020, e depois duplique a cada 20 anos depois disso, atingindo uma estimativa de 80 milhões até 2040. No entanto, de acordo com Malik & Robertson (2017), a demência afeta cerca de 47 milhões de pessoas em todo o mundo, prevendo-se que o número aumente para 75 milhões até 2030 e 131 milhões até 2050, sendo os maiores aumentos esperados em países de baixo e médio rendimento. Até 2050, uma em cada 85 pessoas no planeta terá a doença de Alzheimer (AJENIKOKO *et al.*, 2023).

Esta condição desafiadora é atribuída a uma combinação de vários fatores de risco, alguns dos quais não podemos controlar, como a nossa idade e a genética, bem como outros que podemos controlar tomando medidas para garantir a saúde do nosso cérebro. Foi estabelecido que aproximadamente 70% do risco de desenvolver DA pode ser atribuído a fatores genéticos. Por outro lado, alguns fatores adquiridos como hipertensão, estresse, tabagismo, estado civil, sono inadequado, depressão, doença cerebrovascular, dislipidemia, obesidade e diabetes aumentam significativamente o risco de desenvolver esta doença. Embora extensas pesquisas tenham sido conduzidas, os mecanismos exatos que ativam a DA ainda não são conhecidos (BAKRIM *et al.*, 2022).

A DA foi originalmente considerada uma entidade clinicopatológica, o que significa que, se o paciente apresentasse a síndrome clínica de uma demência amnésica e outras condições fossem descartadas, poderia-se supor que a patologia da DA fosse a causa. No entanto, o aumento da sofisticação clínica juntamente com os biomarcadores da DA, nomeadamente o líquido cefalorraquidiano (LCR) e os marcadores PET para  $A\beta$  e tau, transformaram o conceito de DA numa condição neurobiológica que afecta diferentes aspectos da cognição. É digno de nota que há uma maior apreciação da relação entre a DA e outras etiologias de comprometimento cognitivo. Embora a demência multietiológica (que é o termo preferido em relação à “demência mista”) não seja o foco desta Introdução, é importante lembrar que a patologia da DA raramente ocorre isoladamente em pacientes com mais de 65 anos de idade (KNOPMAN *et al.*, 2021).

Nos estágios iniciais da DA, o comprometimento estrutural do cérebro se desenvolve ao longo do circuito de Papez (incluindo, por exemplo, a formação do hipocampo, núcleos talâmicos anteriores, córtex cingulado posterior e córtex entorrinal). À medida que a doença progride, ocorre atrofia adicional em uma grande variedade de áreas cerebrais, com o córtex cingulado posterior, o precuneus e o orbitofrontal medial estando entre as áreas que apresentam o aumento mais significativo na neurodegeneração. Notavelmente, as áreas que são amplamente poupadas incluem áreas auditivas, córtex sensorio-motor, bem como áreas motoras pré e suplementares. Os sintomas clínicos da DA incluem

declínio progressivo na cognição, memória, capacidade visuoespacial, função executiva, bem como na produção da linguagem e da fala. Pacientes com DA relatam sintomas comportamentais e psicológicos de demência (BPSD), incluindo depressão, ansiedade, apatia, agitação, problemas de controle emocional, distúrbios do sono e problemas de vida independente (MATZIORINIS, A. & KOELSHC, S. 2022).

As manifestações clínicas incluem disfunção progressiva e perda de neurónios, alterações histológicas marcada pela presença de emaranhados intracelulares de neurofibrilas juntamente com placas amilóides extracelulares com funções cognitivas reduzidas, caracterizado ainda por perda de plasticidade sináptica, dobramento incorreto de  $\beta$  amilóide ( $A\beta$ ) e Tau, hiperfosforilados em vários locais. A agregação progressiva e espontânea de oligômeros e fibrilas formando  $A\beta$  com deposição final de placas senis são os principais produtos responsáveis pelo déficit de memória e dano sináptico em pacientes com DA. Juntamente com as proteínas  $A\beta$ , estudos metabolômicos, proteômicos e genômicos identificaram vários marcadores que podem prever o desenvolvimento da doença e a progressão do comprometimento cognitivo leve (CCL) na DA. Os cátions multivalentes no plasma sanguíneo, incluindo zinco, cobre e ferro, são fatores importantes além de marcadores no diagnóstico da DA (ANWAR *et al.*, 2023).

A DA é um distúrbio de disfunção sináptica que abrange falhas no sistema de circuitos corticais moleculares, celulares e em macroescala, que tem predileção por um córtex cognitivamente eloqüente. A fisiopatologia sináptica é um tema atraente por unificar observações sobre genética, biologia celular, neuropatologia e manifestações clínicas da DA. A patologia da DA pode ser vista como lesões positivas (“evidentes”) que podem ser observadas utilizando microscopia, isto é, emaranhados neurofibrilares contendo tau, placas contendo  $A\beta$ , glia activada ou endossomas aumentados. Alternativamente, a DA pode ser vista como representando fenômenos negativos (“ocultos”), isto é, a perda da homeostase sináptica, dos neurónios ou da integridade da rede neuronal. Embora a biologia da proteína precursora de amilóide e da proteína tau seja apresentada com destaque ao longo deste manual, não reconhece os muitos outros mecanismos secretos, nem todos os quais podem ser abordados aqui, que foram considerados

relevantes. Compreender como os mecanismos subjacentes à DA levam à perda sináptica e neuronal, que são as prováveis causas do comprometimento cognitivo, tem sido uma questão de investigação substancial, mas ainda há muito a ser aprendido (KNOPMAN *et al.*, 2021).

Os astrócitos e a micróglia preservam os neurônios em condições normais, como as conexões entre os neurônios, os astrócitos e a micróglia tentam controlar o feedback inflamatório e o manejo do estresse traumático e como essas células da glia acabam perdendo seu efeito neuroprotetor para os neurônios enquanto se tornam tóxicas na doença de Alzheimer. Os medicamentos foram avaliados de acordo com suas características farmacocinéticas, mecanismos subjacentes, dose estabelecida por pesquisas experimentais e clínicas anteriores, efeitos clínicos e patologias documentadas. Os medicamentos existentes têm como objetivo manter os sintomas da doença de Alzheimer sob controle. Como resultado, a busca por medicamentos que possam reduzir o processo degenerativo em pacientes com demência ainda é crítica. O donepezil é capaz de reduzir os níveis de beta-amiloide ( $A\beta$ ) no sangue, reduzindo a expressão total da proteína tau e melhorando a função cognitiva ao diminuir a atrofia do hipocampo após 48 semanas de tratamento. Donepezil e galantamina não afetaram a proliferação de astrócitos (AJENIKOKO *et al.*, 2023).

O estilo de vida, incluindo trabalho, dieta alimentar e pouco ou nenhum exercício, está associado ao risco de muitos problemas de saúde física e mental. Os padrões alimentares influenciam fortemente o intestino e o SNC através de compostos dietéticos como vitaminas, ácidos graxos, etc. As conexões do intestino e do SNC são bem mediadas por redes microbianas. Os micróbios intestinais são necessários para a saúde humana e para o equilíbrio das funções intestinais e cerebrais. Manter uma microbiota intestinal (GM) saudável com a ajuda de probióticos poderia apoiar as funções ideais do MGBA. Estudos mostraram que a coordenação do GM e do cérebro é necessária para controlar as doenças do SNC. A interação entre GM e distúrbios neurofisiológicos tem sido estudada nas últimas décadas. Lesões neurológicas causam disbiose intestinal e afetam a BBB, estresse oxidativo, processo inflamatório e dano neuronal (THANGALEELA *et al.*, 2023).

Diferentes estratégias terapêuticas são utilizadas no combate à doença de Alzheimer, incluindo o uso de medicamentos naturais. Na verdade, estes compostos bioativos demonstraram efeitos anti-Alzheimer significativos com diferentes mecanismos celulares e moleculares. Porém, algumas ações, incluindo os efeitos de compostos naturais e vias epigenéticas envolvidas nesta patologia, ainda não foram compreendidas e, portanto, mais estudos são necessários para investigar melhor este aspecto. Por outro lado, os efeitos dessas moléculas também são potencializados pelas nanoformulações (BAKRIM *et al.*, 2022). O desenvolvimento de nanopartículas carregadas com medicamentos proporcionou uma abordagem favorável para direcionar e liberar os medicamentos nas placas amilóides,  $A\beta$ , o sítio patológico em pacientes com DA (ANWAR *et al.*, 2023).

Apesar dos graves problemas de memória, os pacientes com DA conseguem lembrar-se de música, e a música pode facilitar a recordação de memórias episódicas, mesmo que a música não esteja relacionada com os acontecimentos recordados. Isto pode ajudar os pacientes com DA a preservar o seu sentido de identidade pessoal. Além disso, a música tem sido utilizada como meio terapêutico para estimular o vínculo social em pessoas com DA.

Conseqüentemente, tem sido sugerido que a musicoterapia (MT) melhora o humor, reduz a depressão e a ansiedade, melhora a recordação autobiográfica e a fluência verbal, melhora a função cognitiva e controla os sintomas comportamentais e psicológicos de demência (BPSDs) em pacientes com DA, mas ainda há uma escassez de evidências empíricas de alta qualidade. No entanto, a MT é uma terapia adjuvante segura e promissora para aliviar o BPSD. Os potenciais efeitos benéficos das intervenções musicais na degeneração cerebral estão atualmente sendo investigados (MATZIORINIS, A. & KOELSHC, S. 2022). Embora a investigação tenha feito progressos consideráveis nos últimos anos, não está atualmente disponível um medicamento que possa prevenir ou retardar o aparecimento da demência ou talvez mesmo retardar a sua progressão. Como várias vias distintas podem desencadear a DA, múltiplas opções terapêuticas para a doença estão se tornando cada vez mais diversas. O uso de células-tronco como opção de tratamento tem sido cada vez mais popular devido à sua capacidade de atingir vias específicas e melhorar os resultados dos



pacientes. Muitas pessoas estão recorrendo à terapia com células-tronco para a DA, cujo tratamento está se tornando cada vez mais sofisticado, mesmo que ainda esteja em sua fase inicial. Muitos elementos devem ser considerados ao fazer planos para o futuro, incluindo a concepção e execução de qualquer investigação clínica futura que possa ser realizada. Identificar a técnica de células estaminais e de transplante mais eficaz para alcançar a transformação maciça na segunda fase é fundamental para alcançar uma transformação significativa em primeiro lugar, assim como determinar a técnica de células estaminais e de transplante mais eficaz para alcançar a transformação maciça na primeira fase. Foram descobertas várias células-tronco que exibiram benefícios potenciais em estudos com animais (AHMAD, F. & SACHDEVA, P., 2022).

## Conclusão

O artigo oferece uma visão profunda e abrangente da complexidade da doença de Alzheimer, desde suas bases biológicas até as potenciais estratégias terapêuticas. Ao explorar os aspectos fundamentais da epidemiologia, fisiopatologia e diagnóstico, juntamente com a discussão das terapias emergentes, o estudo destaca o progresso significativo alcançado no campo. No entanto, também ressalta a complexidade e as lacunas que ainda persistem na compreensão completa da doença. A busca por tratamentos eficazes e a gestão adequada da doença continuam sendo desafios cruciais, enquanto avanços como a musicoterapia e o potencial das células-tronco apresentam promessas emocionantes. Como a pesquisa prossegue, é vital reconhecer a importância de uma abordagem multidisciplinar e contínua para enfrentar os impactos da doença de Alzheimer na sociedade e na vida das pessoas afetadas. Por último, é importante que haja maior produção acadêmica acerca da análise e desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas e terapêuticas, com o intuito de ampliar o conhecimento na área e impactar positivamente a vida dos pacientes que sofrem com a doença.

## REFERÊNCIAS

KNOPMAN, D. S. et al. Alzheimer disease. Nature Reviews Disease Primers, v. 7, n. 1, 13 maio de 2021.

MICHAEL KUNLE AJENIKOKO et al. Review of Alzheimer's disease drugs and their relationship with neuron-glia interaction. IBRO neuroscience reports, v. 14, p. 64–76, 1 jun. 2023.

THANGALEELA, S. et al. Role of Probiotics and Diet in the Management of Neurological Diseases and Mood States: A Review. Microorganisms, v. 10, n. 11, p. 2268, 1 nov. 2022.

BAKRIM, S. et al. Phytochemical Compounds and Nanoparticles as Phytochemical Delivery Systems for Alzheimer's Disease Management. Molecules, v. 27, n. 24, p. 9043, 19 dez. 2022.

ANWAR, F. et al. Therapeutic Potential of Nanomedicine in Management of Alzheimer's Disease and Glioma. International Journal of Nanomedicine, v. Volume 18, p. 2737–2756, 1 maio 2023.

MATZIORINIS, A. M.; KOELSCH, S. The promise of music therapy for Alzheimer's disease: A review. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1516, n. 1, 18 jul. 2022.

AHMAD, F.; SACHDEVA, P. A consolidated review on stem cell therapy for treatment and management of Alzheimer's disease. AGING MEDICINE, v. 5, n. 3, p. 182–190, 25 jul. 2022.

---

<sup>1</sup>Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

<sup>2</sup>Universidade Federal do Amazonas- UFAM

<sup>3</sup>Universidade de Uberaba – Uniube

<sup>4</sup>Faculdade Metropolitana de Manaus – FAMETRO

<sup>5</sup>Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya.Paráíba

<sup>6</sup>Universidade Federal da Paraíba – UFPB

<sup>7</sup>Faculdade de Ciências Médicas do Pará – FACIMPA

<sup>8</sup>Unifacisa Centro Universitário- Unifacisa

<sup>9</sup>Afya Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba – Afya.Paraíba

<sup>10</sup>Universidade Federal do Piauí – UFPI

<sup>11</sup>Centro Universitário do Estado do Pará – CESUPA

[← Post anterior](#)

---

## RevistaFT

A RevistaFT é uma Revista Científica Eletrônica Multidisciplinar Indexada de Alto Impacto e Qualis “B2” em 2023. Periodicidade mensal e de acesso livre. Leia gratuitamente todos os artigos e publique o seu também [clikando aqui](#).



## Contato

Queremos te ouvir.

WhatsApp: 21 98159-7352

e-Mail: [contato@revistaft.com.br](mailto:contato@revistaft.com.br)

ISSN: 1678-0817

CNPJ: 48.728.404/0001-22

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), fundação do Ministério da Educação (MEC), desempenha papel fundamental na

expansão e consolidação da pós-graduação stricto sensu (mestrado e doutorado) em todos os estados da Federação.

## Conselho Editorial

Editores Fundadores:

Dr. Oston de Lacerda Mendes.

Dr. João Marcelo Gigliotti.

Editor Científico:

Dr. Oston de Lacerda Mendes

Orientadoras:

Dra. Hevellyn Andrade Monteiro

Dra. Chimene Kuhn Nobre

Revisores:

Lista atualizada periodicamente em [revistaft.com.br/expediente](http://revistaft.com.br/expediente) Venha fazer parte de nosso time de revisores também!

Copyright © Editora Oston Ltda. 1996 - 2023

Rua José Linhares, 134 - Leblon | Rio de Janeiro-RJ | Brasil